

# BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

**Semanas 49-50-51-52**

Del 04/12 al 31/12 de 2011 ISSN: 2173-9277  
2011 Vol. 19 n.º 18 / 247-260 ESPAÑA



## SUMARIO

Descripción de los serotipos responsables de los casos de botulismo en humanos en España, 2010-2011 ..... 247

## DESCRIPCIÓN DE LOS SEROTIPOS RESPONSABLES DE LOS CASOS DE BOTULISMO EN HUMANOS EN ESPAÑA, 2010-2011

**Sylvia Valdezate (1), Gema Carrasco (1), Enrique Moguel (2), Martin Dörner (3), Noelia Garrido (1), Enrique Viguera (2), Rosana Raymundo (4), M. Carmen Blanco (4), Juan A. Sáez-Nieto (1).**

- (1) Laboratorio de Taxonomía. Servicio de Bacteriología. Centro Nacional de Microbiología; CNM. Instituto de Salud Carlos III.
- (2) Servicio de Veterinaria. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid.
- (3) Microbial Toxins (ZBS3). Center for Biological Security. Robert Koch Institute. Berlín, Alemania.
- (4) Centro Nacional de Alimentación, CNA. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Majadahonda, Madrid.

## Introducción

El botulismo es una infección causada por diferentes especies del género *Clostridium*, bacilo gram-positivo anaerobio y formador de esporas. Estas especies, principalmente *C. botulinum*, se caracterizan por la producción de la toxina botulínica (BoNT)<sup>1</sup>.

Esta potente neurotoxina, formada durante la etapa de crecimiento bacteriano, se une a la unión neuromuscular, inhibiendo la liberación del neurotransmisor acetil-colina y bloqueando la transmisión sináptica. Este bloqueo sináptico genera una neuropatía craneal y una parálisis flácida descendente simétrica, que en ocasiones conduce a fallo respiratorio, y a tasas de letalidad del 5-10%. En esta grave parálisis se diferencian 6 tipos: botulismo alimentario, botulismo por herida, botulismo infantil, el botulismo por colonización intestinal del adulto, botulismo por inhalación y el botulismo iatrogénico<sup>2</sup>.

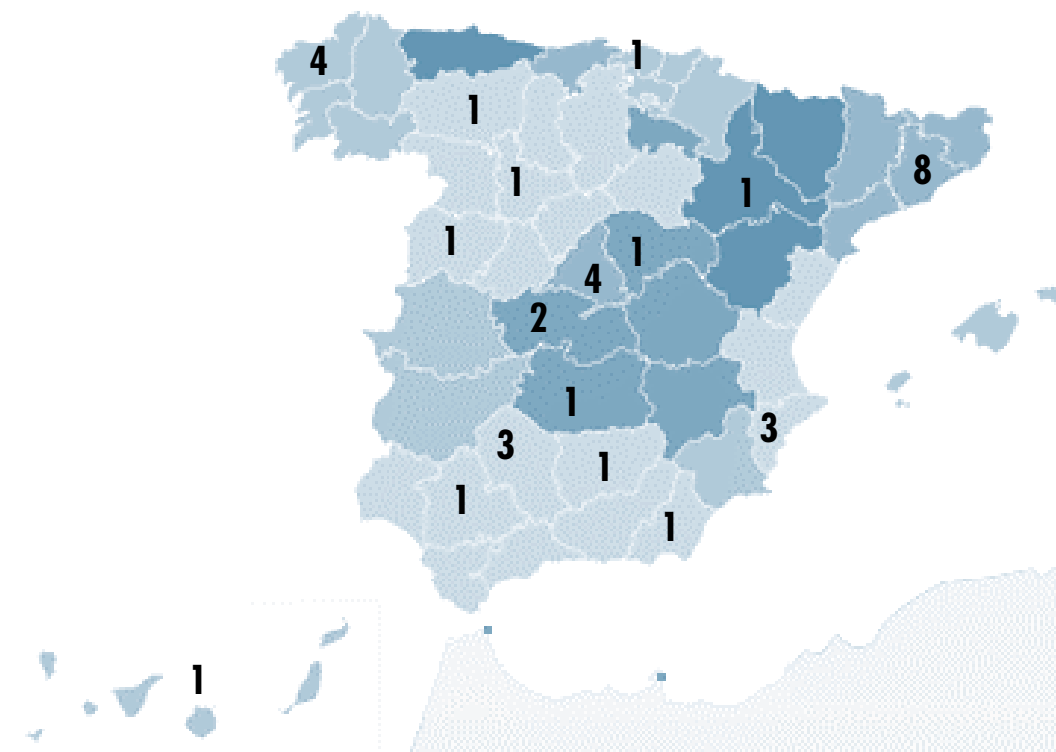
Considerando criterios bioquímicos y biofísicos, *C. botulinum* se subdivide en 4 grupos (I-IV), mientras que se establecen 7 tipos inmunológicos de neurotoxinas (A-G). Los tipos A, B, E y, en menor frecuencia, F son responsables de los casos de botulismo humano, los tipos C y D se asocian a botulismo en animales, y hasta el momento no se describen casos relacionados con el tipo G. De esta forma, el Grupo I incluye a las cepas del tipo A, y a las cepas proteolíticas de los tipos B y F; el Grupo II agrupa a cepas del tipo E y cepas no-proteolíticas de los tipos B y F; el Grupo III se compone de cepas del tipo C y D; y por último el Grupo IV comprende las cepas del tipo G<sup>1, 3, 5, 6</sup>.

## Métodos

En el período julio 2010-diciembre de 2011, se enviaron para su estudio en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) las muestras clínicas (suero y heces) correspondientes a 35 casos sospechosos de botulismo procedentes de 17 provincias españolas (11 casos en el 2010 y 24 casos en el 2011).

La distribución de los casos recibidos por Comunidades Autónomas (CCAA) es la siguiente: Andalucía (n = 6), Aragón (n = 1), Canarias (n = 1), Castilla y León (n = 3), Castilla-La Mancha (n = 4), Cataluña (n = 8), Comunidad Valenciana (n = 3), Galicia (n = 4 casos), Madrid (n = 4) y País Vasco (n = 1) (figura 1). Según la información proporcionada por los epidemiólogos/microbiólogos de las diferentes CCAA, los cuadros clínicos eran altamente sugestivos de botulismo y se agrupaban en dos modalidades: el botulismo infantil y el botulismo alimentario. Ambas modalidades se analizarán a continuación con los resultados obtenidos en los casos sospechosos mediante la técnica “gold-standard” del bioensayo en ratón, el cultivo bacteriano e identificación molecular<sup>1, 3-6</sup>.

**Figura 1. Distribución geográfica de los casos sospechosos de botulismo humano (n = 35) enviados al CNM para su estudio durante el período 2010-2011**



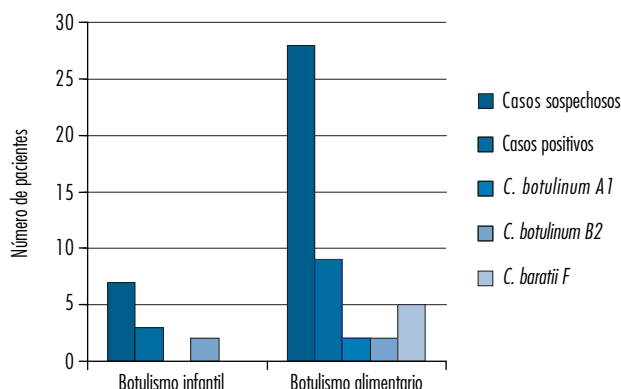
La caracterización de los tipos responsables de los cuadros de botulismo en humanos en el período estudiado se realizará por la amplificación genómica de los genes codificantes de neurotoxinas A, B, E y F<sup>4</sup> definiendo el serotipo o tipo, por la identificación del subtipo<sup>5</sup> y por la actividad proteolítica mediante la amplificación del gen *fldB* codificante del complejo enzimático de la fenil-lactato deshidrogenasa FldA(I)BC<sup>6</sup>.

## Botulismo infantil

Se origina casi exclusivamente por la ingestión de la espora y el consiguiente crecimiento bacteriano y producción de la toxina en el intestino, afectando a niños menores de 1 año. Sin embargo, en el botulismo infantil (intestinal), la sospecha de la adquisición de botulismo a partir de un alimento con la neurotoxina preformada no debe ser excluida. El primer signo clínico es el estreñimiento, pero se puede producir un amplio y grave espectro clínico que oscila entre una enfermedad media de aparición gradual a la muerte infantil súbita por fallo respiratorio. Los niños se encuentran aletargados, con llanto débil, con problemas de alimentación, párpado caído, cuello blando, que puede evolucionar hacia una flacidez generalizada y compromiso respiratorio. Con el apropiado tratamiento, la recuperación puede ser completa. La adquisición se produce por alimentos implicados, como son la miel y fórmulas lácteas infantiles<sup>1,2</sup>.

Las muestras clínicas de 7 pacientes (<14 meses) de 5 CCAA fueron analizadas en el CNM. En tres pacientes el bioensayo fue positivo. En el cultivo de heces de dos pacientes (Córdoba y Salamanca) se identificó *Clostridium botulinum* tipo B2 y *fljB*-positivo (figura 2), por tanto proteolíticos y pertenecientes al *C. botulinum* Grupo I. Ambos aislamientos eran diferentes, pues difería la secuencia proteica de la neurotoxina B2.

**Figura 2. Distribución de los casos sospechosos, de los casos positivos directos e indirectos (pacientes con clínica de botulismo y determinaciones de laboratorio negativas incluidos en episodios de brote con pacientes positivos), y de los tipos detectados en España**



## Botulismo alimentario

Producido por la ingestión de la toxina en el alimento contaminado, constituye la forma clásica de botulismo. La sintomatología observada en los pacientes incluye: visión doble, ptosis o párpado caído, balbuceo, dificultad en la deglución, y debilidad muscular simétrica y descendente. Esta debilidad afecta inicialmente a los hombros, antebrazos, brazos, muslos, etc. La muerte puede acontecer en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas, y se produce generalmente por fallo respiratorio<sup>1,2</sup>.

Los casos de botulismo alimentario son esporádicos. De distribución mundial, los brotes familiares o generales se originan por productos alimentarios con bajo grado de procesamiento, de almacenamiento y conservación inadecuada que no destruyen las esporas y permiten la formación de la toxina. El período de incubación es dosis-dependiente y oscila entre 12 y 72 horas tras la ingestión de la toxina. A menor período de incubación, mayor gravedad del cuadro de botulismo y mayor tasa de mortalidad<sup>1,2</sup>.

Las muestras clínicas de 28 pacientes (10 mujeres, 18 varones, rango de edad 2-80) procedentes de 14 provincias y 9 CCAA, fueron analizadas en el CNM. Se diferenciaron 20 casos individuales, y 3 situaciones de brotes familiares que agrupaban a 2, 2 y 5 pacientes. El bioensayo fue positivo para 2 pacientes de caso esporádico y para 5 de los pacientes implicados en situación de brote (1, 1 y 3). Como agente responsable de los brotes de botulismo se identificó: *C. botulinum* tipo B2 proteolítico (Grupo I) en una paciente de Guadalajara en un episodio de brote familiar de 2 miembros con clínica compatible, y uno de ellos exitus; *C. botulinum* tipo A1 proteolítico (Grupo I) en un paciente de Barcelona de un episodio de brote familiar de 2 miembros con clínica compatible; y *Clostridium botulinum* (neurotoxina F) en dos pacientes de Barcelona en un episodio de brote familiar de 5 miembros con clínica compatible y hospitalizados (figura 2).

Los tipos de *C. botulinum* identificados como responsables de brotes alimentarios en países de la Unión Europea durante el año 2011 fueron: *C. botulinum* tipo B en dos pacientes en Finlandia; *C. botulinum* tipo A en dos episodios de brote alimentario afectando a 9 pacientes en Francia; *C. botulinum* tipo A en tres niños de una misma familia en Escocia. El estudio microbiológico de los posibles alimentos implicados consiguió relacionar estos episodios con el consumo, respectivamente, de aceitunas en conserva, de pasta de aceituna y de salsa korma (salsa hindú, cremosa, elaborada con curry)<sup>7-9</sup>.

En los episodios de botulismo humano aquí considerados, se realizó el análisis microbiológico de los alimentos sospechosos en el Centro Nacional de Alimentación (CNA). A pesar de la ingente carga de trabajo en el procesamiento de un amplio número de alimentos considerados como sospechosos en la adquisición de estos casos de botulismo, no se pudo confirmar ningún alimento como responsable de la intoxicación. Según la información proporcionada por el Servicio de Epidemiología de la Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB), en el caso del brote alimentario producido por *C. botulinum* tipo A1, las sospechas recayeron principalmente sobre paté de atún casero y conservas caseras de aceitunas. En el caso de la intoxicación por *C. baratii* tipo F, fueron alimentos incluidos en una comida familiar típica chilena –nacionalidad de los pacientes implicados– (*pendiente de publicación*).

En conclusión, el botulismo constituye una toxinfección de baja incidencia en nuestro país, con 13 y 8 casos diagnosticados en los años 2009 y 2010<sup>10</sup>. En los treinta y cinco casos sospechosos de botulismo enviados para su estudio en el Centro Nacional de Microbiología, diez pacientes mostraron un resultado positivo mediante bioensayo en ratón. Se identificó como responsable de dos episodios de botulismo infantil y un botulismo alimentario al *C. botulinum* tipo B2, de un episodio alimentario al *C. botulinum* tipo A1, y de un botulismo alimentario a *C. baratii* F.

**Agradecimientos:** A los Servicios Hospitalarios de Microbiología, Unidades de Cuidados Intensivos y Medicina Interna, y a los Servicios de Epidemiología de las Comunidades Autónomas peticionarios, por la información proporcionada en el curso del diagnóstico de los casos de botulismo, optimizando nuestra actividad diagnóstica.

## Bibliografía

1. Johnson EA, Summanen P, Finegold SM. *Clostridium*. In P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry & M. A. Pfaller (Eds.), *Manual of Clinical microbiology 2007* (9th ed., pp. 889-910). Washington, DC: ASM press.
2. Sobel, J. Botulism. Clin Infec Dis 2005; 51 (8): 1167-1173.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Botulism in the United States, 1899-1996. In: Handbook for Epidemiologists, Clinicians, and Laboratory Workers, Atlanta, GA. Atlanta: CDC; 1998.
4. Lindström M, Korkeala H. Laboratory diagnostics of botulism. Clin Microbiol Rev, 2006; 19(2): 298-314.
5. Hill BJ, Skerry JC, Smith, Arnon SS, Douek D. Genetic diversity of botulinum neurotoxin-producing clostridial strains. J Bacteriol 2007; 3:818-832.
6. Dahlsten E, Korkeala H, Somervuo P, Lindström M. PCR assay for differentiating between Group I (proteolytic) and Group II (nonproteolytic) strains of *Clostridium botulinum*. Int J Food Microbiol 2008; 124(1):108-11.
7. Jalava K, Selby K, Pihlajasaari A, Kolho E, Dahlsten E, Forss N, Bäcklund T, Korkeala H, Honkanen-Buzalski T, Hulkko T, Derman Y, Järvinen A, Kotilainen H, Kultanen L, Ruutu P, Lyytikäinen O, Lindström M. Two cases of food-borne botulism in Finland caused by conserved olives, October 2011. Eurosurveill 2011; 16(49), 08 december 2011.
8. Pingeon JM, Vanbockstael C, Popoff MR, King LA, Deschamps B, Pradel G, Dupont H, Spanjaard A, Houdard A, Mazuet C, Belaizi B, Bourgeois S, Lemgueres S, Debbat K, Courant P, Quirin R, Malfait P. Two outbreaks of botulism associated with consumption of green olive paste, France, September 2011. Eurosurveill 2011; 16(49), 08 december 2011.
9. Browning LM, Prempeh H, Little C, Houston C, Grant K, Cowden JM, on behalf of the United Kingdom Botulism Incident Management Team. An outbreak of food-borne botulism in Scotland, United Kingdom, November 2011. Eurosurveill 2011; 16(49), 08 december 2011.
10. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica. España. Año 2010. Bol Epidemiol Semanal 2011; 19 (8): 100-116.